

Tetrahydro-pyrido(3,4-d)pyridazine-1,4-dione derivs. prepns. - from 4-phenyl-oxazole and N-substd. maleimides
Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 50046697	A	19750425				197533	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 7393173 A (19730820)

Abstract:

JP 50046697 A

7-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido(3,4-d)pyridazine-1,4-dione (I) was prepnd. by (1) Diels-Alder reaction of 4-phenyloxazole (II) with N-substd. maleimides (III); (R = aliphatic or aromatic residues), (2) dehydration of the resulting (IV) in the presence of acids or bases, and (3) reaction of the resulting (V) with NH₂NH₂. (I) has hypotensive and diuretic activities. In an example, reflux of 11.6 parts (II) and 14 parts (III) (R = Ph) in C₆H₆ 32 hr. gave 95.6% (IV) (R = Ph) (V(VI). Reflux of 8 parts (VI) and 2 parts SnCl₄ in EtOH 1.5 hr. gave 80% (V) (R = Ph)(VII). Heating 3 parts (VII) with 30 parts 80% NH₂NH₂.H₂O in (CH₂OH)₂ 50 min. at 108-10 degrees C. gave 96% (I).

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1405135



(19) 日本国特許庁

公開特許公報

特許願

(特許法第38条ただし書きの規定による特許出願)

昭和48年8月20日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]セイクレット
ビリダジン-1,4-ジオンの製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発明者

イバキシダイトウヨウ
住所 大阪府茨木市大同町2番9号
氏名 雉井義郎 (ほか2名)

4. 特許出願人

大阪市東区道修町2丁目27番地
名称 (293) 武田薬品工業株式会社
代表者 小西新兵衛

5. 代理人

郵便番号 532-11
住所 大阪市東淀川区十三西之町4丁目54番地
武田薬品工業株式会社 大阪工場内
氏名 (5844) 井理士松居様
東京連絡先(特許法規課)電話273-3311

(11)特開昭 50-46697

(43)公開日 昭50.(1975) 4.25

(22)特願昭 48-93173

(22)出願日 昭48.(1973) 8.20

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

6617-44

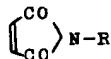
(52)日本分類

16 E612

(51) Int.CI²C07D471/04//
(C07D471/04
C07D237/00)

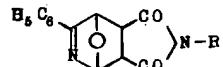
リダジン-1,4-ジオンの製造法

2) 4-フエニルオキサゾールと一般式



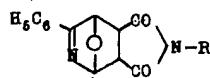
(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示されるR-置換マレイミドをデイルス・アルダ型付加反応に付して一般式



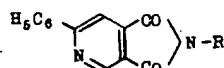
(式中Rは前記と同義)

で示される化合物を得、これを酸あるいは塩基の存在下に脱水反応に付して一般式



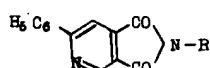
(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反応させることを特徴とする7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビ



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反応させることを特徴とする7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビ



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反応させることを特徴とする7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ビ

リダジン-1,4-ジオンの製造法。

3. 発明の詳細な説明

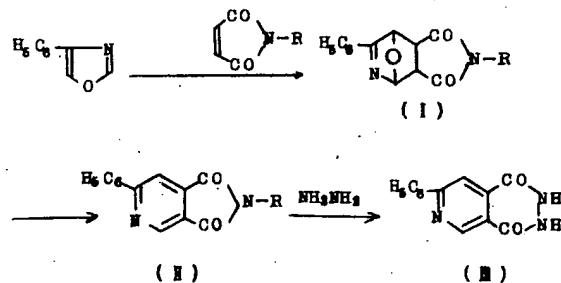
本発明はすぐれた降圧利尿作用を有し、降圧利尿剤として有用な1,4-ジモルホリノ-7-フエニルピリド[3,4-d]ピリダジン製造の重要な中間体である7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンの有利な製造法に関する。

これまで本発明の目的化合物7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンを製造するにはまず、2-フエニルピリジン-4,5-ジカルボン酸を種々の方法で合成し、これを酸無水物となした後、ヒドラジンを反応させるという方法が行なわれてきた。しかしながら、これらの原料である2-フエニルピリジン-4,5-ジカルボン酸を合成するにはそれぞれ数工程を必要とするうえ、酸無水物とするための脱水反応を必要とするので工業的に有利とはいえない。本発明者らは、これらの従来の合成経路とは全く別の合成経路を開発

特開 昭50-46697(2)

すべく種々研究を重ねた結果、4-フエニルオキサゾールとヨー置換マレイミドとをデールス・アルダー型付加反応に付すと、ヨー置換マレイミドは容易に付加反応を行ない好収率で付加反応物を生成し、しかもこの付加反応物は酸あるいは塩基で処理することによりイミド環の開裂を伴なうことなく容易にピリジン誘導体となり、これ等にヒドラジンを反応させると一挙に7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンに好収率で変換されることを知見し、本発明を完成した。

本発明の反応を式で示せば次の通りである。



(式中 R は脂肪族基または芳香族基を示す。)

本発明の方法は、まず4-フエニルオキサゾールとヨー置換マレイミドとが適当な溶媒中で反応させられる。本反応における溶媒としては反応に支障がなければいかなる溶媒でもよいが、一般にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が適当である。反応温度は通常用いる溶媒の沸点付近まで加温してもよく、反応時間は通常8-24時間程度行うのがよいが、必要に応じて短縮または延長してもよい。本工程に使用される原料のヨー置換マレイミドは、たとえば無水マレイイン酸とアミン類を反応させアミド酸を生成させこれを無水磷酸で脱水することにより容易に得ることができる。ヨー位の置換基は脂肪族基または芳香族基であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシルなどのアルキル基、フェニル、ナフチル基などのアリール基があげられ、これらのアルキル、アリール基は反応に支障がなければさらに適當な置換基、た

とえばハロゲン、ニトロなどを有していてもよい。もう一方の原料である4-フエニルオキサゾールはフェナシルプロミドとホルムアミドを反応させて容易に得ることができる。一般式(I)の付加化合物は反応液の濃縮冷却によつて析出するので、これを汎取し適當な溶媒から再結晶してもよい。また、再結晶を行なうことなく次の反応に用いることもできる。なお、一般式(I)の化合物は文献未載の新規化合物である。

つきに一般式(I)の化合物を適當な溶媒中少量の酸類あるいは塩基類を添加する。溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が適当である。用いる酸類としては、有機酸、無機酸いずれてもよいが、有機酸としては、硫酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸などがあげられ、無機酸としては塩酸、

1

5

10

15

1字印入

硫酸、硝酸、磷酸などがあげられる。また酸性型のイオン交換樹脂も固形酸として用いることができるし、いわゆるルイス酸（たとえば、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、塩化第二錫、四塩化チタンなど）も用いることができる。また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムアルコラートなどがあげられる。

この反応の反応温度は、50-150°Cが適當であるが、用いる溶媒により沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は通常0.5-5時間であるが必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)の化合物は溶媒を留去後、適當な溶媒を加えて溶解し希アルカリ水溶液で洗浄後溶媒を留去、残留物を適當な溶媒で再結晶することにより精製することができる。また、再結晶による精製を行う事なく次の反応に用いることもできる。一般式(Ⅱ)の化合物も文献未載の新規化合物である。

ニルビリド[3,4-d]ピリダジンに導かれ、さらに、モルホリンとの反応により1,4-ジモルホリノーアーフエニルビリド[3,4-d]ピリダジンに導かれる。

つぎに本発明方法の具体例として実施例をあげる。

実施例1

N,3-ジウエニル-7-オキサ-2-アザピクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成

4-エニルオキサゾール1.6部、N-アーフエニルマレイミド1.4部をベンゼン110部に加え3.2時間加熱還流後冷却し析出結晶を汎取、酢酸エチルから再結晶するとN,3-ジフエニル-7-オキサ-2-アザピクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドが融点183-185°Cの無色針状品として得られる。

収量24.6部 収率95.6%

C₁₈H₁₄N₂O₃ 計算値 C, 71.69 H, 4

4.3 N, 8.80

特開 昭50-46697(3)

つぎに一般式(Ⅰ)の化合物にヒドラジンを反応させる。本反応における溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、一般にアルコール類が適当である。反応温度は通常50-160°Cが適當であるが用いる溶媒によつては沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は0.5-5時間が適當であるが、必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)で示される7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンは反応液を水で希釈し析出結晶を汎取しこれを希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和するか、あるいは反応液から溶媒などを留去し残渣を希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和することによつて得ることができる。

このようにして得られた7-フエニル-1,2,3,4-テトラヒドロビリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンは、たとえばオキシ塩化錫との反応により1,4-ジクロロ-7-フエ

実験値 C, 71.55 H, 4
N, 8.73

実施例2

N-エチル-3-フエニル-7-オキサ-2-アザピクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成
4-エニルオキサゾールとN-エチルマレイミドを原料として実施例1と同様に処理するとN-エチル-3-フエニル-7-オキサ-2-アザピクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミド(融点163-164°C)の無色プリズム晶(ベンゼンから再結晶)が得られた。收率97%

C₁₈H₁₄N₂O₃ 計算値 C, 66.65 H, 5
N, 10.37

実験値 C, 66.77 H, 5
N, 10.36

実施例3

N,2-ジフエニルピリジン-4,5-カルボキシイミドの合成

1

5

10

15

20

1

5

10

15

20

エタノール 1500部に N, 3-ジフェニル-
7-オキサ-2-アザビクロ[2,2,1]ヘ
クト-2-エン-5, 6-カルボキシミド 4.
8部を加えついで塩化第二錫 2部を加え。5時
間加熱迴流したのち減圧下にエタノールを留去す
る。残留分にクロロホルム 100部を加えて溶解
し1%水酸化ナトリウム溶液 100部で洗浄しク
ロロホルム溶液を乾燥後留去、残渣をベンゼンか
ら再結晶すると N, 2-ジフェニルビリジン-4
, 5-カルボキシミドが融点 238.5-24
1°Cの黒色結晶として得られる。収量 3.6g
収率 80%

$C_{19}H_{12}N_2O_2$ 計算値 C, 75.99 H, 4
.03 N, 9.33
実験値 C, 76.26 H, 3
.84 N, 9.15

実施例 4

N-エチル-2-フェニルビリジン-4, 6-
カルボキシミドの合成
N-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-

却下冰酢酸を加え pH 4-5とする。析出結晶を
沪取水洗後乾燥すると 7-フェニル-1, 2, 3
, 4-テトラヒドロビリド[3, 4-d]ピリダ
ジン-1, 4-ジオンは灰白色結晶性粉末として
得られる。融点 280°C以上 IR-スペクト
ルは別途合成品とすべて一致する。収量 2.3部
収率 96%

$C_{13}H_9N_2O_2$ 計算値 C, 65.26 H, 3
.79 N, 17.57
実験値 C, 64.75 H, 3
.60 N, 17.20

実施例 5

N-エチル-2-フェニルビリジン-4, 5-
カルボキシミドおよびヒドrazinヒド्रートか
ら実施例 5 と同様の操作により 7-フェニル-1
, 2, 3, 4-テトラヒドロビリド[3, 4-d]
ピリダジン-1, 4-ジオンを得る。得られた
ものの IR-スペクトル、融点は別途合成の標品
のそれらと一致した。

代理人弁理士 桜居祥二

特開 昭50-46697(4)
アザビクロ[2, 2, 1]ヘクト-2-エン-
5, 6-カルボキシミドを原料として実施例 3
と同様の操作により N-エチル-2-フェニルビ
リジン-4, 5-カルボキシミド(融点 163
-164°C)の黄色鱗片晶(エタノール)を得る。 5
収率 85%

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ 計算値 C, 71.41 H, 4
.80 N, 11.11
実験値 C, 71.49 H, 4
.69 N, 11.15 10

実施例 5

7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ビリド[3, 4-d]ピリダジン-1, 4-ジオ
ンの合成

N, 2-ジフェニルビリジン-4, 5-カルボ
キシミド 3部, 80%ヒドrazinヒド्रート 3
0部をエチレングリコール 30部に加え、108
-110°Cに 50 分間加熱反応させたのち減圧下
に濃縮、残留分を 3%水酸化ナトリウム水溶液 8
0部に加えて溶解し不溶物を沪去する。沪液に冷 20

6 添付書類の目録

- (1) 明細書 1通
- (2) 委任状 1通
- (3) 特許願 請本 1通

7 前記以外の発明者

フリガナ ヒガシナダクウスモリダイ
住所 神戸市東灘区鴻森台 4丁目 10番地の 1
フリガナ シマモトノリオ
氏名 鶴本典夫
フリガナ カワニシシダイワヒガシ
住所 兵庫県川西市大和東 5丁目 18番 14号
フリガナ ハラユキオ
氏名 原勇喜男